

TITLE: Antiadhesive proteases

INVENTOR(S): Wolf, Florian; Schmiucker, Robert; Traupe, Bernd

PATENT ASSIGNEE(S): Beiersdorf A.-G., Germany

SOURCE: Ger. Offen., 16 pp.

CODEN: GWXXBX

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: German

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 19649098	A1	19980528	DE 1996-19649098	19961127 <--

ABSTRACT

The adhesion of microorganisms (including viruses and protozoa) and parasites to surfaces such as skin is prevented or inhibited by compositions containing proteases. These compositions are useful in cosmetic deodorants and in clearing the skin of *Propionibacterium acnes*, dermatophytes, *Candida*, *Pityrosporum*, etc. Thus, a water-in-oil cream contained paraffin oil 10.00, ozocerite 4.00, Vaseline 4.00, vegetable oil 10.00, lanolin alcs. 2.00, Al stearate 0.40, bromelain 0.1, perfume, preservative, and water to 100.00 wt.%.



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 196 49 098 A 1

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 38/48
A 61 K 7/32
A 61 K 7/48
// A61K 7/06,7/42

②① Aktenz icken: 196 49 098.7
②② Anmeldetag: 27. 11. 96
②③ Offenlegungstag: 28. 5. 98

DE 196 49 098 A 1

⑦① Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑦② Erfinder:
Wolf, Florian, Dr., 20251 Hamburg, DE; Schmucker,
Robert, Dr., 22457 Hamburg, DE; Traupe, Bernd,
22457 Hamburg, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 43 05 460 A1
DE-OS 19 48 469
DE-OS 17 92 508
FR 27 29 079 A1
US 53 95 541
EP 04 25 019 A1
EP 03 80 370 A2
WO 95 07 686 A1
WO 93 19 732 A1
WO 93 19 731 A1

Chemical Abstracts:
Vol. 108, 1988, Ref. 192739r;
Vol. 112, 1990, Ref. 185593t;
Embase Abstracts:
Ref. 96342088;
Ref. 94346238;
Ref. 76156349;
Medline Abstracts, Ref. 94034153;
Derwent Abstract, Ref. 14221V/08 zu JP 48088233;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Antiadhäsive Proteasen
- ⑤⑦ Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus
der Gruppe der Proteasen als antiadhäsive Wirkstoffe ge-
genüber Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozo-
en und Zubereitungen mit Proteasen.

DE 196 49 098 A 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind Verwendungen von Proteasen und Zubereitungen, die diese Stoffe enthalten.

Proteasen und ihre Verwendungen für die unterschiedlichsten Zwecke sind bekannt.

Der Begriff Proteasen (auch Peptid-Hydrolasen genannt) ist eine Sammelbezeichnung für Enzyme, welche die hydrolytische Spaltung der Peptid-Bindung (Proteolyse) in Proteinen und Peptiden katalysieren, daher systematisch zu den Hydrolasen gerechnet und in Proteinasen (Endopeptidasen) und Peptidasen (Exopeptidasen) unterteilt werden. Während erstere Peptid-Bindungen im Innern eines Proteins spalten, bewirken letztere dies am Amino- oder Carboxy-Ende (Amino- oder Carboxypeptidasen). Sie befinden sich in allen Lebewesen intrazellulär im Cytoplasma (Calpaine), in Eukaryonten auch als Multienzymkomplex, in Lysosomen, Vakuolen (in Pflanzenzellen) und Organellen, vielfach jedoch auch als Exoenzyme (Ektoenzyme, sekretorische Enzyme), so z. B. im Verdauungstrakt der Tiere, im Blutplasma und als Ausscheidungen von Mikroorganismen und Pilzen in deren Kulturfiltraten.

Nach dem pH-Optimum teilt man die Proteasen in saure, neutrale und alkalische Proteasen ein. Nach den im aktiven Zentrum wirksamen katalytischen Gruppen, auf die man mit spezifischen Hemmstoffen schließen kann, unterscheidet man Serin-, Cystein-, Aspartat- und Metalloproteasen. Die Serin-Proteasen wie Chymotrypsin, Subtilisin, Elastase, Trypsin werden durch Diisopropylfluorophosphat, Cystein-Proteasen (Thiol-Proteasen, wie z. B. Calpain, manche Kathepsine, Papain) durch Schwermetalle oder Oxidationsmittel, Aspartat-Proteasen, Carboxy-Proteasen (nicht zu verwechseln mit Carboxypeptidasen, z. B. Pepsin, Rennin des Labs) durch Pepstatin, Metall-Proteasen (z. B. neutrale Endopeptidase) durch Ethylendiamintetraessigsäure gehemmt.

Unspezifische Proteasen des Magens, Darms und Pankreas wirken als Verdauungsenzyme; unter ihrer Einwirkung werden die Nahrungsproteine in kleinere Bruchstücke zerlegt und schließlich zu Aminosäuren abgebaut. In den Lysosomen und Vakuolen dienen sie dem Abbau (intrazelluläre Verdauung) von eigenen oder fremden (durch Phagozytose aufgenommenen) Proteinen, z. B. bei Entzündungsprozessen. Im Blutplasma befindliche spezifische Proteasen besitzen Funktionen bei der Steuerung der Blutgerinnung und Fibrinolyse, dem Komplementsystem und der proteolytischen Aktivierung von Peptidhormonen und Proenzymen.

Beim Protein-Transport durch Membranen, etwa in Mitochondrien, werden durch Proteasen Signalpeptide abgespalten ("Signalpeptidasen"); bei der Konzeption ist die Protease Acrosin beteiligt. Mikroorganismen setzen Proteasen z. T. zur Erhöhung ihrer Virulenz (Angriff auf Makroorganismen) ein; spezifische virale Proteasen werden benötigt für die Bildung von Virus-Proteinen aus Polyproteinen, deshalb werden Inhibitoren der Protease des Virus HIV-1 als potentielle AIDS-Therapeutika ins Auge gefaßt.

Der potentiell zerstörerischen Wirkung der proteolytischen Enzyme wird in den Organismen auf verschiedene Weise Rechnung getragen. Die meisten innerzellulären Proteasen befinden sich in durch Membranen abgegrenzten Reaktionsräumen (Lysosomen, Endosomen); wenn nicht, unterliegen sie bestimmten Regulationsmechanismen. Z.B. werden die im Cytoplasma lokalisierten Calpaine durch Calcium-Ionen aktiviert und bauen wahrscheinlich nur mehrfach mit Ubiquitin markierte Proteine ab.

Signalpeptidasen wirken selektiv bei Vorhandensein bestimmter Signalsequenzen (Signalpeptide). Im Blutplasma (wo sie ca. 10% des Proteins ausmachen) wie auch in anderen Geweben befinden sich verschiedene natürliche Pro-

tease-Inhibitoren, d. h. Polypeptide, die-meist spezif. die Aktivität der Protease hemmen, z. B. α 1-Antitrypsin, Anti-thrombin III, Aprotinin, (pankreat. Trypsin-Inhibitor), α 2-Makroglobin, Protease-Nexine. Pflanzensamen (z. B. Sojabohnen), Gemüseknochen und -wurzeln (z. B. Kartoffeln) enthalten ebenfalls Protease-Inhibitoren, weshalb sie im rohen Zustand schwer verdaulich sind. Die Verdauungsenzyme, sowie die Proteasen des Blutgerinnungs- und Komplementsystems werden als inaktive Vorstufen (Proenzyme, Zymogene) synthetisiert, die durch andere Proteasen aktiviert werden müssen.

Proteasen finden auch Verwendung in der enzymatischen Analyse, zur Endgruppenbestimmung, Sequenzanalyse und Reinigung von Proteinen, in der Leder-Industrie zur Enthaarung, Weiche und Beize, in der Waschmittel-Industrie (z. B. Subtilisin), in der Nahrungsmittelindustrie bei der Herstellung von Käse (Lab oder mikrobielle Protease), Brot, Keksen, und in der Behandlung von Mehl, Milch, Bier sowie in der Futtermittelindustrie.

Es ist bereits bekannt, Mikroorganismen auf Oberflächen durch Mikrobizide abzutöten oder mit Reinigungsmitteln abzuspülen, um auf diese Weise ihre Anzahl auf der Fläche zu vermindern. Beide Methoden haben bekannte Nachteile. So können z. B. Desinfektionsmittel die Oberflächen schädigen und Reinigungsmittel reichen oft in der Wirkung nicht aus.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Zubereitungen und eine schonende und wirkungsvolle Methode zu schaffen, mit der es gelingt, die Anzahl von Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen auf Oberflächen gering zu halten oder zu verringern oder zu verhindern, daß Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen an Oberflächen haften.

Die Aufgaben werden gelöst durch die Verwendung von Proteasen und Zubereitungen, die Proteasen enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen.

Bevorzugt werden topische bzw. topisch anzuwendende pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Verbindung oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen als antiadhäsive Wirkstoffe, insbesondere gegenüber Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen.

Mit den Begriffen "antiadhäsiv" und "antiadhäsiver Wirkung" der erfindungsgemäßen Wirkstoffe ist gemeint, daß die Adhäsion von Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen an Oberflächen herabgesetzt oder aufgehoben ist.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Verbindung oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen als antiadhäsive Wirkstoffe gegenüber Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen als Bestandteil von Zubereitungen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Zubereitungen mit einem Gehalt von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen mit antiadhäsiver Wirkung gegenüber Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen.

Die erfindungsgemäßen antiadhäsiven Wirkstoffe und Zubereitungen bewirken, daß sich auf Oberflächen nur noch geringe und keine störenden Ansammlungen von Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen ausbilden, oder sie verdrängen auch bereits anhaftende Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen von der Oberfläche und verringern so deren Anzahl. Sie können auch prophylaktisch verwendet werden.

Die genannten Aufgaben werden erfindungsgemäß gelöst. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe haben die erfin-

dungsgemäßen, genannten Wirkungen auf Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen und sind zur Behandlung der genannten Störungen und Krankheiten geeignet.

Gut geeignete erfindungsgemäße Proteasen können

- a) pflanzlichen Ursprungs,
- b) tierischen Ursprungs,
- c) bakteriellen Ursprungs sein oder
- d) aus Pilzen stammen.

Bevorzugt werden die folgenden Proteasen, für die auch jeweils der Ursprung und eine Bezugsquelle angegeben sind:

a) pflanzlichen Ursprungs

Bromelain	Pineapple stem (Sigma)
Chymopapain	Papaya Latex (Sigma)
Ficin	Fig Tree Latex (Sigma)
Ficin	Ficus carica, cysteine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
Papain	Papaya Latex (Sigma)
Papain	Carica papaya, cysteine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
Trypsin Typ XX-S	Gadus morhua (Atlantic cod) (Sigma)

b) tierischen Ursprungs

α -Chymotrypsin Typ I-S	Bovine Pancreas (Sigma)
α -Chymotrypsin Typ II	Bovine Pancreas (Sigma)
α -Chymotrypsin Typ IV-S	Human Pancreas (Sigma)
α -Chymotrypsin Typ VI	
α -Chymotrypsin Typ VII	Bovine Pancreas (Sigma)
α -Chymotrypsin Typ VII-B	(Sigma)
β -Chymotrypsin	Bovine Pancreas (Sigma)
γ -Chymotrypsin	Bovine Pancreas (Sigma)
δ -Chymotrypsin	Bovine Pancreas (Sigma)
Collagenolytic Proteinase (Sigma)	Paralithodes camtschatica (Kamchatka crab)
Elastase Typ I-IV	Porcine Pancreas (Sigma)
Elastase Typ II-A	Porcine Pancreas (Sigma)
Elastase Typ III	Porcine Pancreas (Sigma)
Elastase Typ IV	Porcine Pancreas (Sigma)
Kallikrein	Human Plasma (Sigma)
Kallikrein	Porcine Pancreas (Sigma)
Metalloendopeptidase	Grifola frondosa (Sigma)
Pepsin	Porcine Stomach Mucosa (Sigma)
Peptidase	Porcine Stomach Mucosa (Sigma)
Trypsin	bovine pancreas, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)

Trypsin Typ I	Bovine Pancreas (Sigma)
Trypsin Typ II-S	Bovine Pancreas (Sigma)
5 Trypsin Typ II	Bovine Pancreas (Sigma)
Trypsin Typ III	Bovine Pancreas (Sigma)
Trypsin Typ V-S	Bovine Pancreas (Sigma)
Trypsin Typ IX	Bovine Pancreas (Sigma)
Trypsin Typ XI	Bovine Pancreas (Sigma)
10 Trypsin Typ XI-B	Bovine Pancreas (Sigma)
Trypsin	Human Pancreas (Sigma)
Protease Typ I	Bovine Pancreas (Sigma)
Endoproteinase Arg-C	Mouse Submaxillary Gland (Sigma)
15 Aminopeptidase M	pig kidney (α -Aminoacyl-peptide hydrolase), Metalloprotease (Boehringer Mannheim)
Carboxypeptidase A	bovine pancreas (Peptidyl-L-amino-acid hydrolyse), Zn-Metalloprotease (Boehringer Mannheim)
20 Carboxypeptidase B	pig pancreas (Peptidyl-L-lysine (-L-arginine) hydrolyse), Zn-Metalloprotease (Boehringer Mannheim)
25 α -Chymotrypsin	bovine pancreas (Boehringer Mannheim)
Elastase	pig pancreas, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
30 Endoproteinase Arg-C	mouse submaxillary glands, serine protease (Boehringer Mannheim)
35 Factor Xa	human plasma, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
Kallikrein	pig pancreas, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
40 Pepsin	pig gastric mucosa, aspartic endopeptidase (Boehringer Mannheim)
Plasmin (Fibrinolysin)	human plasma, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
45 Acylamino Acid Peptidase	horse liver, Exopeptidase (Boehringer Mannheim)
Cathepsin C	bovine spleen, Cysteine protease (Boehringer Mannheim)
55 Chymotrypsin	bovine pancreas, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
Pyroglutamate Aminopeptidase	calf liver, cysteine protease (Boehringer Mannheim)
60 Phospholipase A ₂	bee venom, Phosphatide 2-acylhydrolase (Boehringer Mannheim)
Phospholipase A ₂	pig pancreas, Phosphatide 2-acylhydrolase (Boehringer Mannheim)
65 Thrombin	human plasma, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)

c) bakteriellen Ursprungs

Clostripain	Clostridium histolyticum (Sigma)	Protease Typ XV	Bacterial, Bacillus polymyxa (Sigma)
Collagenase Typ F, H, L u. N	Clostridium histolyticum (Sigma)	5 Protease Typ XV	Bacterial, Bacillus licheniformis (Sigma)
Collagenase Typ IA, I-VIII	Clostridium histolyticum (Sigma)	Protease Typ XVII-B	Staphylococcus aureus strain V8 (Sigma)
Collagenase I	E. Coli carrying the Clostridium histolyticum gene for collagenase-I (Sigma)	Endoproteinase Arg-C	Clostridium histolyticum, Cysteine protease (Boehringer Mannheim)
		10	
Collagenase/Dispase	Achromobacteriophagus/Bacillus polymyxa (Sigma)	Endoproteinase Asp-N	Pseudomonas fragi, Metalloprotease (Boehringer Mannheim)
Protease Typ II	Fungal, Aspergillus oryzae (Sigma)	15 Endoproteinase Glu-C	Staphylococcal serine protease from Staph. aureus V8 (Boehringer Mannheim)
Protease Typ IV	Bacterial, Streptomyces caespitosus (Sigma)	Endoproteinase Lys-C	Lysobacter enzymogenes, serine protease (Boehringer Mannheim)
Protease Typ VIII	Bacterial, Bacillus licheniformis (Sigma)	20 Leucine Aminopeptidase	(EC 3.4.21.19) Microsomal (Sigma)
Protease Typ VIII-A	Bacterial, Bacillus licheniformis (Sigma)	Trypsin	Bovine Pancreas (Sigma)
Protease Typ IX	Bacterial, Bacillus polymyxa (Sigma)	Endoproteinase Glu-C	Staphylococcal serine protease from Staphylococcus aureus V8, serine protease (Boehringer Mannheim)
Protease Typ X	Bacillus thermo-proteolyticus rokko (Sigma)	25	
Protease Typ X-A	Bacillus thermo-proteolyticus rokko (Sigma)	Pronase	Streptococcus griseus, several unspecific endo- and exoproteases generally digesting proteins down to single amino acids (Boehringer Mannheim)
		30	
		Subtilisin	Bacillus subtilis, serine endopeptidase, unspecific protease for total hydrolyse (Boehringer Mannheim)
		35	
		Thermolysin	Bacillus thermoproteolyticus, unspecific Zn-metalloendo-protease (Boehringer Mannheim)
		40	
		Chondroitinase ABC	Proteus vulgaris, catalyzes the release of chondroitin sulfate- and dermatatan-sulfate-side-chain from proteoglycans (Boehringer Mannheim)
		45	

d) aus Pilzen

50	Proteinase A	Baker Yeast (Endopeptidase) (Sigma)
	Proteinase K	Fungal, Tritirachium album (Sigma)
	Protease Typ XIII	Fungal, Aspergillus saitoi (Sigma)
55	Carboxypeptidase Y	Yeast (Sigma)
	Proteinase K	Trichirachium album, serine endopeptidase (Boehringer Mannheim)
60	Carboxypeptidase P	Penicillium janthinellum, serine carboxypeptidase (Boehringer Mannheim)
	Carboxypeptidase Y	yeast, serine carboxypeptidase (Boehringer Mannheim)
65	Carboxypeptidase Y	yeast (Peptidyl-L-amino-acid hydrolyse), serine carboxypeptidase (Boehringer Mannheim)

Die Aufbereitung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe erfolgt nach dem Fachmann geläufigen, üblichen Methoden. Erfindungsgemäße Wirkstoffe sind im Handel erhältlich oder bekannt oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden.

Zubereitungen, insbesondere topische Zubereitungen, z. B. kosmetische und dermatologische Zubereitungen, mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen können diese z. B. in Mengen von 0,001 bis 20,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 10,0 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, enthalten. Insbesondere gelten diese Mengen auch jeweils für die Einzelkomponenten der Kombinationen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen, die sie enthalten, die Adhäsion, d. h. das Vermögen z. B. der Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen an Oberflächen anzuhaften, herabzusetzen, so daß sich deren übliche Anzahl auf solche Flächen verringert, oder auch, daß sich keine oder keine wesentlichen Mengen von Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen mehr nachweisen lassen.

Solche Oberflächen sind z. B. Organaußenflächen oder Organ-Oberflächen, insbesondere von der Haut oder Schleimhaut und Körperhöhlen oder Organhöhlräumen, Wundhöhlen oder das Auge, bzw. die Augenhöhle, die Augenhornhaut und der Bereich zwischen Augapfel und Augenlid.

Der gesunde warmblütige Organismus, insbesondere die gesunde menschliche Haut, ist mit einer Vielzahl nichtpathogener Mikroorganismen besiedelt. Diese sogenannte Mikroflora der Haut ist nicht nur unschädlich, sie stellt einen wichtigen Schutz zur Abwehr opportunistischer oder pathogener Keime dar.

Bakterien gehören zu den prokaryotischen Einzellern. Sie können grob nach ihrer Form (Kugel, Zylinder, gekrümmter Zylinder) sowie nach dem Aufbau ihrer Zellwand (grampositiv, gramnegativ) unterschieden werden. Feinere Unterteilungen tragen auch der Physiologie der Organismen Rechnung. So existieren aerobe, anaerobe sowie fakultativ anaerobe Bakterien. Manche Individuen sind in ihrer Eigenschaft als pathogene Keime von medizinischer Bedeutung, andere wiederum sind vollkommen harmlos.

Gegen Bakterien wirksame Substanzen sind seit geraumer Zeit bekannt. Der Begriff "Antibiotika" beispielsweise, der nicht auf alle antimikrobiell wirksamen Substanzen anwendbar ist, läßt sich auf das Jahr 1941 datieren, obwohl die ersten Erkenntnisse zum Penicillin bereits im Jahre 1929 gefunden wurden. Antibiotika im heutigen Sinne sind nicht für alle medizinischen, schon gar nicht kosmetische Anwendungen geeignet, da häufig auch der warmblütige Organismus, also etwa der erkrankte Patient, bei Anwendung auf irgendeine Weise in seinen Stoffwechselfunktionen beeinträchtigt wird.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war also, den Stand der Technik in dieser Richtung zu bereichern, insbesondere also, Substanzen zur Verfügung zu stellen, welche gegen grampositive und/oder gramnegative Bakterien antiadhäsiv wirksam sind, ohne daß mit der Anwendung der Substanzen eine unvertretbare Beeinträchtigung der Gesundheit des Anwenders verbunden wäre.

Gramnegative Keime sind beispielsweise *Escherichia coli*, *Pseudomonas*-Arten sowie *Enterobacteriaceae*, wie etwa *Citrobacter*.

Auch grampositive Keime spielen in Kosmetik und Dermatologie eine Rolle. Bei der unreinen Haut beispielsweise sind neben anderen Einflüssen bakterielle Sekundärinfektionen von ätiologischer Bedeutung. Einer der wichtigsten Mikroorganismen, der in Zusammenhang mit unreiner Haut

steht, ist *Propionibacterium acnes*.

Unreine Haut und/oder Komedonen beeinträchtigen das Wohlbefinden der Betroffenen aber selbst in leichten Fällen. Da praktisch jeder oder jede Jugendliche von unreiner Haut irgendeiner Ausprägung betroffen ist, besteht bei vielen Personen Bedarf, diesem Zustande abzuweichen.

Eine besondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, einen gegen unreine Haut bzw. *Propionibacterium acnes* wirksamen Stoff bzw. Stoffkombination zu finden.

Die vorliegende Erfindung betrifft in einer weiteren Ausführungsform kosmetische Desodorantien. Solche Formulierungen dienen dazu, Körpergeruch zu beseitigen, der entsteht, wenn der an sich geruchlose frische Schweiß durch insbesondere grampositive Mikroorganismen zersetzt wird. Den üblichen kosmetischen Desodorantien liegen unterschiedliche Wirkprinzipien zugrunde.

Bekannt und gebräuchlich sind sowohl flüssige Desodorantien, beispielsweise Aerosolsprays, Roll-ons und dergleichen als auch feste Zubereitungen, beispielsweise Deo-Stifte ("Sticks"), Puder, Pudersprays, Intimreinigungsmittel usw.

In sogenannten Antitranspirantien kann durch Adstringentien – vorwiegend Aluminiumsalze wie Aluminiumhydroxychlorid (Aluchlorhydrat) – die Entstehung des Schweißes unterbunden werden. Abgesehen von der Denaturierung der Hautproteine greifen die dafür verwendeten Stoffe aber, abhängig von ihrer Dosierung, drastisch in den Wärmehaushalt der Achselregion ein und sollten allenfalls in Ausnahmefällen angewandt werden.

Durch die Verwendung antimikrobieller Stoffe in kosmetischen Desodorantien kann die Bakterienflora auf der Haut reduziert werden. Dabei sollten im Idealfalle nur die Geruch verursachenden Mikroorganismen wirksam reduziert werden. In der Praxis hat sich aber herausgestellt, daß die gesamte Mikroflora der Haut beeinträchtigt werden kann.

Der Schweißfluß selbst wird dadurch nicht beeinflusst, im Idealfalle wird nur die mikrobielle Zersetzung des Schweißes zeitweilig gestoppt.

Auch die Kombination von Adstringentien mit antimikrobiell wirksamen Stoffen in ein und derselben Zusammensetzung ist gebräuchlich. Die Nachteile beider Wirkstoffklassen lassen sich auf diesem Wege jedoch nicht vollständig beseitigen.

Schließlich kann Körpergeruch auch durch Duftstoffe überdeckt werden, eine Methode, die am wenigsten den ästhetischen Bedürfnissen des Verbrauchers gerecht wird, da die Mischung aus Körpergeruch und Parfümduft eher unangenehm riecht.

Allerdings werden die meisten kosmetischen Desodorantien, wie auch die meisten Kosmetika insgesamt, parfümiert, selbst wenn sie desodorierende Wirkstoffe beinhalten. Parfümierung kann auch dazu dienen, die Verbraucherakzeptanz eines kosmetischen Produktes zu erhöhen oder einem Produkt ein bestimmtes Flair zu geben.

Die Parfümierung wirkstoffhaltiger kosmetischer Mittel, insbesondere kosmetischer Desodorantien, ist allerdings nicht selten problematisch, weil Wirkstoffe und Parfümbestandteile gelegentlich miteinander reagieren und einander unwirksam machen können.

Desodorantien sollen folgende Bedingungen erfüllen:

- 1) Sie sollen eine zuverlässige Desodorierung bewirken.
- 2) Die natürlichen biologischen Vorgänge der Haut dürfen nicht durch die Desodorantien beeinträchtigt werden.
- 3) Die Desodorantien müssen bei Überdosierung oder sonstiger nicht bestimmungsgemäßer Anwendung un-

schädlich sein.

4) Sie sollen sich nach wiederholter Anwendung nicht auf der Haut anreichern.

5) Sie sollen sich gut in übliche kosmetische Formulierungen einarbeiten lassen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, kosmetische Desodorantien zu entwickeln, die die Nachteile des Star des der Technik nicht aufweisen. Insbesondere sollten die Desodorantien die Mikroflora der Haut weitgehend schonen, die Zahl der Mikroorganismen aber, die für den Körpergeruch verantwortlich sind, selektiv reduzieren.

Weiterhin war es eine Aufgabe der Erfindung, kosmetische Desodorantien zu entwickeln, die sich durch gute Hautverträglichkeit auszeichnen. Auf keinen Fall sollten die desodorierenden Wirkprinzipien sich auf der Haut anreichern.

Eine weitere Aufgabe war, kosmetische Desodorantien zu entwickeln, welche mit einer möglichst großen Vielzahl an üblichen kosmetischen Hilfs- und Zusatzstoffen harmonisieren, insbesondere mit den gerade in desodorierend oder antitranspirierend wirkenden Formulierungen bedeutenden Parfümbestandteilen.

Noch eine weitere Aufgabe der Erfindung war, kosmetische Desodorantien zur Verfügung zu stellen, welche über einen längeren Zeitraum, und zwar in der Größenordnung von mindestens einem halben Tag, wirksam sind, ohne daß ihre Wirkung spürbar nachläßt.

Schließlich war eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, desodorierende kosmetische Prinzipien zu entwickeln, die möglichst universell in die verschiedensten Darreichungsformen kosmetischer Desodorantien eingearbeitet werden können, ohne auf eine oder wenige spezielle Darreichungsformen festgelegt zu sein.

Pilze, auch Fungi [fungus = lat. Pilz], Mycota [mukhç = grch. Pilze oder Mycobionten genannt, zählen im Gegensatz zu den Bakterien zu den Eucaryonten. Eucaryonten sind Lebewesen, deren Zellen (Eucyten) im Gegensatz zu denen der sogenannten Procaryonten (Procyten) über einen durch Kernhülle und Kernmembran vom restlichen Cytoplasma abgegrenzten Zellkern verfügen. Der Zellkern enthält die Erbinformation in Chromosomen gespeichert.

Zu Vertretern der Mycobionten zählen beispielsweise Hefen (Protoascomycetes), Schimmelpilze (Plectomycetes), Mehltau (Pyrenomycetes), der falsche Mehltau (Phycomycetes) und die Ständerpilze (Basidiomycetes).

Pilze, auch nicht die Basidiomyceten, sind keine pflanzlichen Organismen, haben aber wie diese eine Zellwand, zellsaftgefüllte Vakuolen und eine mikroskopisch gut sichtbare Plasmaströmung. Sie enthalten keine photosynthetischen Pigmente und sind C-heterotroph. Sie wachsen unter aeroben Bedingungen und gewinnen Energie durch Oxidation organischer Substanzen. Einige Vertreter, beispielsweise Hefen, sind allerdings fakultative Anaerobier und zur Energiegewinnung durch Gärungsprozesse befähigt.

Dermatomykosen sind Krankheiten, bei der gewisse Pilzarten, insbesondere Dermatophyten, in die Haut und Haarfollikel eindringen. Die Symptome von Dermatomykosen sind beispielsweise Bläschen, Exfoliation, Rhagaden und Erosion, meist verbunden mit Juckreiz oder allergischem Ekzem.

Dermatomykosen können im wesentlichen in folgende vier Gruppen unterteilt werden: Dermatophytien (z. B. Epidermophytie, Favus, Mikrosporie, Trichophytie), Hefemykosen (z. B. Pityriasis und andere Pityrosporum-bedingte Mykosen, Candida-Infektionen, Blastomycose, Busse-Buschke-Krankheit, Torulose, Piedra alba, Torulopsidose, Trichosporose), Schimmelmycosen (z. B. Aspergillose, Ke-

phalospiridose, Phycomycose und Skopulariopsidose), Systemmykosen (z. B. Chromomycose, Coccidiomycose, Histoplasmosis).

Zu den pathogenen und fakultativ pathogenen Keimen gehören beispielsweise aus der Gruppe der Hefen Candida-Arten (z. B. *Candida albicans*) und solche der Familie Pityrosporum. Pityrosporum-Arten, insbesondere Pityrosporum ovale, sind für Hauterkrankungen wie Pityriasis versicolor, Seborrhoe in den Formen Seborrhoea oleosa und Seborrhoea sicca, welche sich vor allem als Seborrhoea capitis (= Kopfschuppen) äußern, seborrhoisches Ekzem und Pityrosporum-Follikulitis verantwortlich zu machen. Eine Beteiligung von Pityrosporum ovale an der Entstehung von Psoriasis wird von der Fachwelt diskutiert.

Alle Bereiche der menschlichen Haut können von Dermatomykosen befallen werden. Dermatophyten befallen fast ausschließlich Haut, Haare und Nägel. Hefemykosen können auch Schleimhäute und innere Organe befallen, Systemmykosen erstrecken sich regelmäßig auf ganze Organsysteme.

Besonders häufig sind die Körperbereiche betroffen, auf welchen sich durch Kleidung, Schmuck oder Schuhwerk Feuchtigkeit und Wärme stauen können. So gehört der Fußpilz zu den bekanntesten und am weitesten verbreiteten Dermatomykosen. Besonders unangenehm sind weiterhin Pilzkrankungen der Finger- und Fußnägelbereiche (Onychomykosen).

Ferner sind Superinfektionen der Haut durch Pilze und Bakterien nicht selten.

Bei bestehendem Primärinfekt, d. h., der normalen Keimbeseidung der Haut, eintretende Neuinfektion mit hohen Keimzahlen eines oder mehrerer oft physiologischer Erreger, beispielsweise Staphylokokken, oft aber auch unphysiologischer Erreger, beispielsweise *Candida albicans*, kann bei Zusammentreffen ungünstiger Einflüsse eine "Superinfektion" der befallenen Haut auftreten. Die normale Mikroflora der Haut (oder eines anderen Körperorgans) wird dabei von dem Sekundärerreger regelrecht überwuchert.

Solche Superinfektionen können sich, in Abhängigkeit vom betreffenden Keim, in günstig verlaufenden Fällen in unangenehmen Hauterscheinungen (Juckreiz, unschönes äußeres Erscheinungsbild) äußern. In ungünstig verlaufenden Fällen können sie aber zu großflächiger Zerstörung der Haut führen, im schlimmsten Falle sogar im Tode des Patienten gipfeln.

Superinfektionen der vorab geschilderten Art sind z. B. beim Vollbild von AIDS häufig auftretende Sekundärerkrankungen. An sich – jedenfalls in geringen Keimdichten – unschädliche, aber unter Umständen auch ausgesprochen pathogene Keime überwuchern auf diese Weise die gesunde Hautflora. Bei AIDS allerdings sind auch andere Körperorgane von Superinfektionen betroffen.

Ebenso werden derartige Superinfektionen bei einer Vielzahl dermatologischer Erkrankungen, z. B. atopischem Ekzem, Neurodermitis, Akne, seborrhoischer Dermatitis oder Psoriasis beobachtet. Auch viele medizinische und therapeutische Maßnahmen, z. B. die Radio- oder Chemotherapie von Tumorerkrankungen, als Nebenwirkung hervorgerufene, medikamentös induzierte Immunsuppression oder aber systemische Antibiotikabehandlung, ebenso wie externe chemische oder physikalische Einflüsse (z. B. Umweltverschmutzung, Smog), fördern das Auftreten von Superinfektionen der äußeren und inneren Organe, insbesondere der Haut und der Schleimhäute.

Zwar ist es im Einzelfalle ohne weiteres möglich, Superinfektionen mit Antibiotika zu bekämpfen, meistens haben solche Substanzen aber den Nachteil unangenehmer Nebenwirkungen. Oft sind Patienten beispielsweise gegen Penicil-

line allergisch, weswegen eine entsprechende Behandlung sich in einem solchen Falle verbieten würde.

Ferner haben topisch verabreichte Antibiotika den Nachteil, daß sie die Hautflora nicht nur vom Sekundärerreger befreien, sondern auch die an sich physiologische Hautflora stark beeinträchtigen und der natürliche Heilungsprozeß auf diese Weise wieder gebremst wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, die Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen und Substanzen und Zubereitungen, solche Substanzen enthaltend, zur Verfügung zu stellen, durch deren Verwendung Superinfektionen geheilt werden können, wobei die physiologische Hautflora keine nennenswerten Einbußen erleidet.

Protozoen sind parasitisch lebende Einzeller mit klar abgegrenztem Zellkern, die sich ungeschlechtlich fortpflanzen (durch Zwei- oder Vielfachteilung sowie Knospung), oder aber geschlechtlich (Gameto-, Gamonto- und Autogamie). Die Nahrungsaufnahme aus der Umgebung erfolgt durch Permeation sowie durch Pino- oder Phagozytose. Die meisten Protozoen können neben vegetativen, meist beweglichen Zustandsformen (sogenannten Trophozoiten) unter ungünstigen Umständen auch Zysten als Dauerformen ausbilden.

Je nach Fortbewegungsart und -apparat werden Protozoen in vier verschiedene Gruppen unterteilt:

- (a) Mastigophora (Flagellaten mit Geißeln)
- (b) Sarcodina/Rhizopoda (amöboides Bewegungsmuster durch Plasmaausstülpungen)
- (c) Sporozoa (schlingelndes oder gleitendes Bewegungsmuster)
- (d) Ciliata/Ciliophora (Bewimperung oder Begeißelung).

Parasitisch lebende Protozoen werden in subtropischen und tropischen Gebieten häufig durch stechende und saugende Insekten, aber auch Schmutz- und Schmierinfektion sowie durch die Nahrungskette übertragen.

Einige medizinisch und dermatologisch relevante Protozoonosen sind:

Trichomoniasis (verursacht von *Trichomonas vaginalis*), Lamblienruhr (verursacht durch *Lambliia intestinalis*), viszerale sowie kutane und Schleimhaut-Leishmaniose (verursacht beispielsweise durch *Leishmania donovani*, *L. tropica*, *L. brasiliensis*, *L. mexicana*, *L. diffusa* oder *L. pifanoi*), Trypanosomiasis (verursacht durch verschiedene Trypanosoma-Arten), Amöbenruhr und Amöbiasis (verursacht beispielsweise durch verschiedene Entamoeba-Arten, *Jodamoeba butschlii* oder *Naegleria fowleri*), Kokzidiose (durch *Isospora belli*) und Balantidenruhr (verursacht durch *Balantidium coli*).

Durch Protozoonosen hervorgerufene medizinische und dermatologische Phänomene beeinträchtigen, zum Teil erheblich, das menschliche Wohlbefinden. Es besteht daher bei den betroffenen Personen ein erheblicher Bedarf, diesem Zustand abzuhelfen. Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also gegen Protozoen wirksame Wirkprinzipien zu finden.

Parasiten sind ein- oder mehrzellige Pflanzen oder Tiere, die sich auf (= Ektoparasiten) oder in (= Endoparasiten) anderen Lebewesen auf deren Kosten ernähren, und zwar mit (= Pathogene Parasiten) oder ohne (Apathogene Parasiten) Verursachung von Krankheitserscheinungen. Die Lebensweise ist entweder auch apophytisch oder aber rein parasitär, eventuell nur als periodischer, temporärer oder stationärer Parasit. Die Entwicklung von Parasiten ist an einen oder mehrere verschiedene Wirtsorganismen gebunden, wobei der Mensch Zwischenwirt oder Endwirt sein kann.

Medizinisch und dermatologisch bedeutsame Parasiten sind beispielsweise die Helminthen, die sich wiederum in Trematodae, Cestodae und Nematodae untergliedern. Das menschliche Wohlbefinden beeinträchtigende Helminthosen sind beispielsweise Bilharziose, (verursacht durch *Schistosoma*-Arten), Bandwurmbefall vom Darm und anderen inneren Organen (verursacht durch beispielsweise *Taenia*-Arten und *Echinococcus*-Arten), Ascariasis (verursacht durch *Ascaris lumbricoides*), Enterobiasis (verursacht durch *Enterobium vermicularis*), Paragonimiasis (verursacht durch *Paragonium*-Arten), Filariose (verursacht beispielsweise durch *Wucheria bancrofti*) sowie anderer Nematodenbefall (beispielsweise verursacht durch *Trichuris trichura* oder *Trichinella spiralis*).

Darüberhinaus bestehen eine Vielzahl auf bzw. in Mensch und Tier parasitisch lebender Insektenarten bzw. Spinnentieren, die medizinische und dermatologische Veränderungen der Wirtsorganismen hervorrufen. In dieser Hinsicht für die Beeinträchtigung des menschlichen Wohlbefindens verantwortliche Parasitosen sind beispielsweise Accrodermatitis (verursacht durch Getreidemilben, beispielsweise *Pediculus ventricosus*), Skabies (verursacht durch *Sarcoptes scabiei*), Fliegen- und/oder Fliegenlarvenbefall (verursacht beispielsweise durch *Glossina*-, *Stomoxys*-, *Tabanus*-, *Chrysops*-, *Lucilia*-, *Chrysomya*-, *Cochliomya*-, *Wohlfartia*-, *Corcylobia*- oder *Dermatobia*-Arten), Mücken- und/oder Mückenlarvenbefall (verursacht beispielsweise durch *Aedes-Culex*-, *Anopheles*-, *Phlebotomus*-, *Culicoides*-, *Simulium*- oder *Haemagoges*-Arten), Zeckenbefall (verursacht beispielsweise durch *Argas persicus* und andere *Argas*-Arten, *Ornithodoros erraticus* und andere *Ornithodoros*-Arten, *Orobatus*-, *Rhiphcephalus*-, *Dermacentor*-, *Haemaphysalis*-, *Amblyomma*-, *Ixodes*-Arten), Porocephalose (verursacht durch *Porocephalus*-Arten), Flohbefall (verursacht durch beispielsweise *Pulex irritans*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsylla cheopsis*, *Nosophyllus fasciatus* oder *Sarcopsylla penetrans*), Läusebefall (verursacht beispielsweise durch *Phthirus pubis*, *Pediculus humanus* oder *Pediculus capitis*), Wanzenbefall (verursacht beispielsweise durch *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*, *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma infestans*, *Triatoma sordida* oder *Triatoma brasiliensis*) sowie Milbenbefall (verursacht beispielsweise durch *Demodex folliculorum* und andere *Demodex*-Arten sowie durch *Dermamyskus*-Arten, *Glyciphagus domesticus*, *Pycnotes*-Arten, *Sarcoptes*-Arten oder *Trombicula*-Arten).

Dabei ist von zusätzlicher Bedeutung, daß die auf oder im menschlichen Organismus lebenden Parasiten ihrerseits wieder Überträger von Bakterien, Mycota, Protozoen und Viren sein können, die Gesundheit und Wohlbefinden des Wirtsorganismus, beispielsweise des Menschen, nachhaltig beeinträchtigen können. Es bestand daher der Bedarf, gegen Parasitosen wirksame Wirkprinzipien zu finden, welche das medizinische oder dermatologische Erscheinungsbild zu verbessern imstande sind. Diesen Bedarf zu stillen, war daher eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

Im Gegensatz zu den prokaryotischen und eukaryotischen zellulären Organismen sind Viren [virus = lat. Gift] biologische Strukturen, welche zur Biosynthese eine Wirtszelle benötigen. Extrazelluläre Viren (auch "Virionen" genannt) bestehen aus einer ein- oder doppelsträngigen Nukleinsäuresequenz (DNS oder RNS) und einem Proteinmantel (Capsid genannt), gegebenenfalls einer zusätzlichen lipidhaltigen Hülle (Envelope) umgeben. Die Gesamtheit aus Nukleinsäure und Capsid wird auch Nucleocapsid genannt. Die Klassifikation der Viren erfolgte klassisch nach klinischen Kriterien, heutzutage allerdings zumeist nach ihrer Struktur, ihrer Morphologie, insbesondere aber nach der Nu-

kleinsäuresequenz.

Medizinisch wichtige Virengattungen sind beispielsweise Influenzaviren (Familie der Orthomyxoviridae), Lyssaviren (z. B. Tollwut, Familie der Rhabdoviren) Enteroviren (z. B. Hepatitis-A, Familie der Picornaviridae), Hepadnaviren (z. B. Hepatitis-B, Familie der Hepadnaviridae).

Viruzide, also Viren abtötende Substanzen im eigentlichen Sinne gibt es nicht, da Viren nicht über eigenen Stoffwechsel verfügen. Es wurde aus diesem Grunde auch diskutiert, ob Viren als Lebewesen eingeordnet werden sollten. Pharmakologische Eingriffe ohne Schädigung der nicht befallenen Zellen ist jedenfalls schwierig. Mögliche Wirkmechanismen im Kampfe gegen die Viren sind in erster Linie die Störung deren Replikation, z. B. durch Blockieren der für die Replikation wichtigen Enzyme, die in der Wirtszelle vorliegen. Ferner kann das Freisetzen der viralen Nukleinsäuren in die Wirtszelle verhindert werden. Im Rahmen der hiermit vorgelegten Offenbarung wird unter Begriffen wie "antiviral" oder "gegen Viren wirksam", "viruzid" oder ähnlichen die Eigenschaft einer Substanz verstanden, einen ein- oder mehrzelligen Organismus vor schädlichen Folgen einer Virusinfektion, sei es prophylaktisch oder therapeutisch, zu schützen, ungeachtet dessen, was der tatsächliche Wirkmechanismus der Substanz im Einzelfalle sei.

Dem Stande der Technik mangelt es jedoch an gegen Viren wirksamen Substanzen, welche zudem den Wirtsorganismus nicht oder nicht in vertretbarem Maße schädigen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war also, diesem Übelstande abzuweichen, also Substanzen zu finden, welche wirksam einen ein- oder mehrzelligen Organismus vor schädlichen Folgen einer Virusinfektion, sei es prophylaktisch oder therapeutisch, zu schützen.

Durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und die damit erhaltenen Zubereitungen werden auch die vorstehenden Aufgaben gelöst. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich hervorragend zur Behandlung der genannten Zustände und Krankheiten.

Mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen und Zubereitungen, die diese enthalten, kann die Adhäsion aller Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen an Oberflächen verringert oder vermieden werden. Dies ist beispielsweise der Fall bei Bakterien, und zwar bei grampositiven und bei gramnegativen Bakterien, Hefen, Pilzen, Dermatophyten, Viren, Viroide und Prionen.

Insbesondere die folgenden Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen beispielsweise und die durch sie hervorgerufenen Störungen und Krankheiten können erfindungsgemäß besonders gut, insbesondere topisch behandelt werden:

1. Grampositive Bakterien

Als Beispiele:

Fakultativ pathogene und pathogene Micrococcaceae, insbesondere Staphylococcus epidermidis, z. B. bei der Entstehung von Achselgeruch und beim atopischen Ekzem sowie Staphylococcus aureus als wichtiges Pathogen, z. B. beim atopischen Ekzem, bei Neurodermitis und Psoriasis, Corynebacterium spec., z. B. bei der Entstehung des Achselgeruches, Propionibacterium spec., z. B. bei der Entstehung von Akne und bei unreiner Haut.

2. Gramnegative Bakterien

Als Beispiele:

Escherichia coli, z. B. bei Colitis ulcerosa; Pseudomonas aeruginosa, z. B. bei Superinfektionen offener Wunden, z. B. im Bauchraum sowie bei cystischer Fibrosis, Enterococca-

ceae, z. B. bei Magen-Darm-Infektionen. Die Wirkstoffe können bei Spülungen und peroral verwendet werden.

3. Hefen

Als Beispiele:

Pityrosporum ovale, z. B. verantwortlich für Schuppenbildung und z. B. bei Pityriasis versicolor, Pityrosporum-Follikulitis, seborrhoischem Ekzem, Psoriasis, kutanen und systemischen Mykosen, bei Aids und verwandten Erkrankungen, Candida albicans, z. B. verantwortlich für die Entstehung der kutanen Candidiasis. Die Wirkstoffe können topisch, parenteral, aber auch peroral verabreicht werden. Bevorzugt wird die intravasale Gabe, z. B. als Infusion oder Injektion.

4. Pilze

Als Beispiele:

Mucor spec., z. B. verantwortlich für Mucor-Mykosen und Soor; Aspergillus niger, z. B. verantwortlich für kutane Aspergillose sowie Cryptococcus neoformans, z. B. bei Cryptococcidose. Die Wirkstoffe können, wie bei "Hefen" beschrieben verabreicht werden.

5. Dermatophyten

Als Beispiele:

z. B. verantwortlich für die Entstehung von Dermatophyosen, z. B. Fußpilz. Die Wirkstoffe können, wie bei "Hefen" beschrieben, verabreicht werden.

6. Viren

Als Beispiele:

Herpes Simplex Virus Typ 1 und 2, Varicella Zoster Virus (Gürtelrose); Epstein-Barr-Virus (Pfeiffer-Drüsenfieber), Cytomegalie-Virus, Warzen-Viren und Papilloma-Viren aber auch andere bekannte Viren. Die Wirkstoffe können wie bei "Hefen" beschrieben verabreicht werden.

Protozoen sind parasitisch lebende Einzeller mit klar abgegrenztem Zellkern, die sich ungeschlechtlich fortpflanzen (durch Zwei- oder Vierfachtteilung sowie Knospung), oder aber geschlechtlich (Gameto-, Gamonto- und Autogamie). Die Nahrungsaufnahme aus der Umgebung erfolgt durch Permeation sowie durch Pino- oder Phagozytose. Die meisten Protozoen können neben vegetativen, meist beweglichen Zustandsformen (sogenannten Trophozoiten) unter ungünstigen Umständen auch Zysten als Dauerformen ausbilden.

Je nach Fortbewegungsart und -apparat werden Protozoen in vier verschiedene Gruppen unterteilt:

- (a) Mastigophora (Flagellaten mit Geißeln)
- (b) Sarcodina/Rhizopoda (amöboides Bewegungsmuster durch Plasmaausstülpungen)
- (c) Sporozoa (schängelndes oder gleitendes Bewegungsmuster)
- (d) Ciliata/Ciliophora (Bewimperung oder Begeißelung).

Parasitisch lebende Protozoen werden in subtropischen und tropischen Gebieten häufig durch stechende und saugende Insekten, aber auch Schmutz- und Schmierinfektion sowie durch die Nahrungskette übertragen.

Einige medizinisch und dermatologisch relevante Protozoosen sind: Trichomoniasis (verursacht von Trichomonas vaginalis), Lamblienruhr (verursacht durch Giardia in-

testinalis), viszerale sowie kutane und Schleimhaut-Leishmaniose (verursacht beispielsweise durch *Leishmania donovani*, *L. tropica*, *L. brasiliensis*, *L. mexicana*, *L. diffusa* oder *L. pifanoi*), Trypanosomiasis (verursacht durch verschiedene Trypanosoma-Arten), Amöbenruhr und Amöbiasis (verursacht beispielsweise durch verschiedene Entamoeba-Arten, *Jodamoeba butschlii* oder *Naegleria fowleri*), Kokzidiose (durch *Isospora belli*) und Balantidenruhr (verursacht durch *Balantidium coli*).

Durch Protozoosen hervorgerufene medizinische und dermatologische Phänomene beeinträchtigen, zum Teil erheblich, das menschliche Wohlbefinden. Es besteht daher bei den betroffenen Personen ein erheblicher Bedarf, diesem Zustand abzuhelfen. Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also gegen Protozoen wirksame Wirkprinzipien zu finden.

Parasiten sind ein- oder mehrzellige Pflanzen oder Tiere, die sich auf (= Ektoparasiten) oder in (= Endoparasiten) anderen Lebewesen auf deren Kosten ernähren, und zwar mit (= Pathogene Parasiten) oder ohne (Apathogene Parasiten) Verursachung von Krankheitserscheinungen. Die Lebensweise ist entweder auch aphorphytisch oder aber rein parasitär, eventuell nur als periodischer, temporärer oder stationärer Parasit. Die Entwicklung von Parasiten ist an einen oder mehrere verschiedene Wirtsorganismen gebunden, wobei der Mensch Zwischenwirt oder Endwirt sein kann.

Medizinisch und dermatologisch bedeutsame Parasiten sind beispielsweise die Helminthen, die sich wiederum in Trematoda, Cestoda und Nematoda untergliedern. Das menschliche Wohlbefinden beeinträchtigende Helminthosen sind beispielsweise Bilharziose, (verursacht durch Schistosoma-Arten), Bandwurmbefall vom Darm und anderen inneren Organen (verursacht durch beispielsweise Taenia-Arten und Echinococcus-Arten), Ascariasis (verursacht durch Ascaris lumbricoides), Enterobiasis (verursacht durch Enterobium vermicularis), Paragonimiasis (verursacht durch Paragonium-Arten), Filariose (verursacht beispielsweise durch Wucheria bancrofti) sowie anderer Nematodenbefall (beispielsweise verursacht durch Trichuris trichura oder Trichinella spiralis).

Darüberhinaus bestehen eine Vielzahl auf bzw. in Mensch und Tier parasitisch lebender Insektenarten bzw. Spinnentieren, die medizinische und dermatologische Veränderungen der Wirtsorganismen hervorrufen. In dieser Hinsicht für die Beeinträchtigung des menschlichen Wohlbefindens verantwortliche Parasiten sind beispielsweise Accrodermatitis (verursacht durch Getreidemilben, beispielsweise Pediculus ventricosus), Skabies (verursacht durch Sarcoptes scabii), Fliegen- und/oder Fliegenlarvenbefall (verursacht beispielsweise durch Glossina-, Stomoxys-, Tabanus-, Chrysops-, Lucilia-, Chrysomya-, Cochliomya-, Wohlfartia-, Cordylobia- oder Dermatobia-Arten), Mücken- und/oder Mückenlarvenbefall (verursacht beispielsweise durch Aedes-Culex-, Anopheles-, Phlebotomus- Culicoides-, Simulium- oder Haemagoges-Arten), Zeckenbefall (verursacht beispielsweise durch Argas persicus und andere Argas-Arten, Ornithodoros erraticus und andere Ornithodoros-Arten, Oribatius-, Rhipicephalus-, Dermacentor-, Haemaphysalis-, Amblyomma-, Ixodes-Arten), Porocephalose (verursacht durch Porocephalus-Arten), Flohbefall (verursacht durch beispielsweise Pulex irritans, Ctenocephalides canis, Xenopsylla cheopis, Nosophyllus fasciatus oder Sarcophylla penetrans), Läusebefall (verursacht beispielsweise durch Phthirus pubis, Pediculus humanus oder Pediculus capitis), Wanzenbefall (verursacht beispielsweise durch Cimex lectularius, Cimex hemipterus, Panstrongylus megistus, Rhodnius prolixus, Triatoma dimidiata, Triatoma infestans, Triatoma sordida oder Triatoma brasiliensis) sowie Milben-

befall (verursacht beispielsweise durch Demodex folliculorum und andere Demodex-Arten sowie durch Dermamyskus-Arten, Glyciphagus domesticus, Pyemotes-Arten, Sarcoptes-Arten oder Trombicula-Arten).

5 Dabei ist von zusätzlicher Bedeutung, daß die auf oder im menschlichen Organismus lebenden Parasiten ihrerseits wieder Überträger von Bakterien, Mycota, Protozoen und Viren sein können, die Gesundheit und Wohlbefinden des Wirtsorganismus, beispielsweise des Menschen, nachhaltig beeinträchtigen können. Es bestand daher der Bedarf, gegen 10 Parasiten wirksame Wirkprinzipien zu finden, welche das medizinische oder dermatologische Erscheinungsbild zu verbessern imstande sind. Diesen Bedarf zu stillen, war daher eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

15 Erfindungsgemäß wurde diese Aufgabe gelöst. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen sind zur Behandlung von Parasiten und Protozoosen geeignet, insbesondere zur Behandlung der vorstehenden Störungen und Krankheiten.

20 Die Anwendung der Wirkstoffe kann topisch, perkutan, transdermal, parenteral oral oder auch intravasal erfolgen.

Zubereitungen, die erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten, können topische Zubereitungen sein, beispielsweise kosmetische und dermatologische topische Zubereitungen 25 oder aber auch übliche Arzneimittel-Darreichungsformen.

Bevorzugt werden Desodorantien oder desodorierende Körperreinigungsprodukte oder Körperpflegeprodukte. Die Wirkstoffe können aber auch in Desinfektionsmitteln und/oder Reinigungsmitteln enthalten sein, die nicht nur zur Behandlung des Körpers oder der Haut bestimmt sind, sondern 30 auch zum Reinigen und Desinfizieren von harten Oberflächen, medizinischen Materialien, Geräten, Instrumenten, Mobiliar und Wänden.

Für den Körper bestimmte Reinigungsmittel, Desinfektionsmittel, Spülmittel können ebenfalls zur Behandlung von 35 der Haut verwendet werden wie schon die topischen Zubereitungen. Sie dienen aber vorzugsweise zur Behandlung von Körperhöhlen, Wunden und auch des Mund- und Rachenraumes sowie der Nase.

40 Die Wirkstoffe gemäß der Erfindung können mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Trägern und gegebenenfalls mit anderen Hilfsmitteln vermischt und beispielsweise oral oder parenteral verabreicht werden. Sie können vorzugsweise oral in Form von Granu- 45 lats, Kapseln, Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen, Dispersionen, Aerosolen und Lösungen sowie Flüssigkeiten, oder auch als Zäpfen, Vaginalkugeln oder parenteral z. B. in Form von Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Oral zu verabreichende Präparate können einen oder mehrere Zu- 50 sätze wie Süßungsmittel, Aromatisierungsmittel, Farbstoffe und Konservierungsmittel enthalten. Tabletten können den Wirkstoff mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsmitteln vermischt enthalten, zum Beispiel inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat Lac- 55 tose und Talk, Granulierungsmitteln und Mitteln, die den Zerfall der Tabletten bei oraler Verabreichung fördern wie Stärke oder Alginat, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talkum.

60 Geeignete Trägerstoffe sind beispielsweise Milchzucker (Lactose), Gelatine, Maisstärke, Stearinsäure, Ethanol, Propylenglycol, Ether des Tetrahydrofurfurylalkohols und Wasser.

65 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im

Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obgenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Kapseln können den Wirkstoff als einzigen Bestandteil oder vermischt mit einem festen Verdünnungsmittel wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin enthalten. Die injizierbaren Präparate werden ebenfalls in an sich bekannter Weise formuliert.

Die pharmazeutischen Präparate können den Wirkstoff in einer Menge von 0,1 bis 90 Gewichtsprozent, insbesondere 1–90 Gew.-% enthalten. Kapseln werden besonders bevorzugt. Einzeldosen enthalten die Wirkstoffe vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 10 g.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und/oder dermatologischen Formulierungen können wie üblich zusammengesetzt sein und zur Behandlung der Haut und/oder der Haare im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der pflegenden Kosmetik dienen. Sie können aber auch in Schminkprodukten in der dekorativen Kosmetik eingesetzt werden oder in den kosmetischen und dermatologischen Reinigungsprodukten.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und/oder dermatologischen Formulierungen in der für Kosmetika und Dermatika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

Vorteilhaft sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Die Zusätze der UVA-Filter und UVB-Filter oder Pigmente sind auch zur Stabilisierung der Zubereitungen geeignet.

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen zudem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z. B. 3-(4-Methylbenzyliden)-campher,
- 4-Aminobenzoösäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoösäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoösäureamylester,
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;

– Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurechomenthylester;

– Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;

– Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäure(2-ethylhexyl)ester;

– 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind vorteilhaft:

– 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Salze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salze,

– Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;

– Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die erfindungsgemäß Verwendung finden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Es kann auch von Vorteil sein, in erfindungsgemäßen Zubereitungen UVA-Filter einzusetzen, die üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei solchen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-iso-propylphenyl)propan-1,3-dion. Auch Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die gleichen Mengen an UVA-Filtersubstanzen verwendet werden, welche für UVB-Filtersubstanzen genannt wurden.

Erfindungsgemäße kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen gemäß der Erfindung, auch z. B. zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen, können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z. B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z. B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Antioxidantien, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungs-

mittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthalten Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Erfindungsgemäß können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z. B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin A-palmitat) sowie Konyferylbenzoat des Benzoecharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Man-

nose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A, bzw. Vitamin-A-Derivate, bzw. Carotine bzw. deren Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Gele gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propanediol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Feste Stifte gemäß der Erfindung enthalten z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte sowie desodorierende Stifte ("Deo-Sticks").

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, z. B. Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen zudem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf

der Basis von Titandioxid.

Bei kosmetischen Zubereitungen zur Pflege der Haare handelt es sich beispielsweise um Shampooierungsmittel, Zubereitungen, die beim Spülen der Haare vor oder nach der Shampooierung, vor oder nach der Dauerwellbehandlung, vor oder nach der Färbung oder Entfärbung der Haare angewendet werden, um Zubereitungen zum Föhnen oder Einlegen der Haare, Zubereitungen zum Färben oder Entfärben, um eine Frisier- und Behandlungslotion, einen Haarlack oder um Dauerwellmittel.

Die kosmetischen Zubereitungen enthalten Wirkstoffe und Hilfsstoffe, wie sie üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen zur Haarpflege und Haarbehandlung verwendet werden.

Als Hilfsstoffe dienen Konservierungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Fette, Öle, Wachse, organische Lösungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Farbstoffe oder Pigmente, deren Aufgabe es ist, die Haare oder die Zubereitung selbst zu färben, Elektrolyte, Zubereitungen gegen das Fetten der Haare.

Kosmetische Zubereitungen, die ein Shampooierungsmittel oder eine Wasch-, Dusch- oder Bad Zubereitung darstellen, enthalten vorzugsweise mindestens eine anionische, nicht-ionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz oder Gemische daraus, mindestens eine erfindungsgemäße ethoxylierte oder propoxylierte organische Verbindung im wäßrigen Medium und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür verwendet werden. Die oberflächenaktive Substanz kann in einer Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 50 Gew.-% in dem Shampooierungsmittel, bzw. der Wasch-, Dusch- oder Bad Zubereitung, vorliegen.

Liegt die kosmetische oder dermatologische Zubereitung in Form einer Lotion vor, die ausgespült und z. B. vor oder nach der Entfärbung, vor oder nach der Shampooierung, zwischen zwei Shampooierungsschritten, vor oder nach der Dauerwellbehandlung angewendet wird, so handelt es sich dabei z. B. um wäßrige oder wäßrig-alkoholische Lösungen, die gegebenenfalls oberflächenaktive Substanzen enthalten, bevorzugt nicht-ionische oder kationische oberflächenaktive Substanzen, deren Konzentration zwischen 0,1 und 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,2 und 5 Gew.-%, liegen kann. Diese kosmetische oder dermatologische Zubereitung kann auch ein Aerosol mit den üblicherweise dafür verwendeten Hilfsmitteln darstellen.

Eine kosmetische Zubereitung in Form einer Lotion, die nicht ausgespült wird, insbesondere eine Lotion zum Einlegen der Haare, eine Lotion, die beim Föhnen der Haare verwendet wird, eine Frisier- und Behandlungslotion, stellt im allgemeinen eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösung dar und enthält mindestens ein kationisches, anionisches, nicht-ionisches oder amphoterer Polymer oder auch Gemische derselben.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haare können als Emulsionen vorliegen, die vom nicht-ionischen oder anionischen Typ sind. Nicht-ionische Emulsionen enthalten neben Wasser Öle oder Fettalkohole, die beispielsweise polyethoxyliert oder polypropoxyliert sein können, oder auch Gemische aus den beiden organischen Komponenten. Diese Emulsionen enthalten gegebenenfalls kationische oberflächenaktive Substanzen. Anionische Emulsionen sind vorzugsweise vom Typ einer Seife und enthalten mindestens eine erfindungsgemäße ethoxylierte oder propoxylierte organische Verbindung mit anionischem oder nicht-ionischem Charakter.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haare können als Gele vorliegen, die neben mindestens einem erfindungsgemäßen alkylierten

Hydrochinon und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolestearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist im Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich Mengenangaben, Prozentangaben und Teile auf das Gewicht, insbesondere auf das Gesamtgewicht der jeweiligen Mischung oder Zubereitung.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe zur Herstellung von Zubereitungen, insbesondere pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung der angegebenen Störungen oder Krankheiten.

Die folgenden Beispiele sollen die Verkörperungen der vorliegenden Erfindungen verdeutlichen. Die angegebenen Zahlenwerte sind Gew.-%.

Beispiel 1

W/O-Crème

30	Paraffinöl	10,00
	Ozokerit	4,00
	Vasceline	4,00
	pflanzliches Öl	10,00
	Wollwachsalkohol	2,00
35	Aluminiumstearat	0,40
	Bromelain	0,1
	Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
	Wasser, VES.	ad 100,00

Beispiel 2

W/O-Lotion

45	Paraffinöl	25,00
	Siliconöl	2,00
	Ceresin	1,50
	Wollwachsalkohol	0,50
	Glucosesesquiosstearat	2,50
50	Papain	0,5
	Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
	Wasser, VES.	ad 100,00

Beispiel 3

O/W-Lotion

	Paraffinöl	5,00
60	Isopropylpalmitat	5,00
	Cetylalkohol	2,00
	Bienenwachs	2,00
	Cetareth-20	2,00
	PEG-20-Glycerylstearat	1,50
65	Glycerin	3,00
	Trypsin	1,00
	Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
	Wasser, VES.	ad 100,00

23

Beispiel 4

O/W-Crème	
Pflanzliches Öl	10,00
Cetylalkohol	2,00
Glycerinmonostearat	1,50
PEG-30-Glycerylstearat	2,00
Glycerin	3,00
Isopropylpalmitat	5,00
Carbopol 980 (neutralisiert)	0,30
Ficin	0,10
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES.	ad 100,00

Beispiel 5

Salbe	
Vaseline	36,00
Ceresin	10,00
Zinkoxid	4,00
Pflanzliches Öl	20,00
Pepsin	3,50
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Paraffinöl	ad 100,00

Beispiel 6

Hautöl	
Cetylpalmitat	3,00
C ₁₂₋₁₅ -Alkylbenzoat	2,00
Polyisobuten	10,00
Squalan	2,00
Thrombin	1,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Paraffinöl	ad 100,00

Beispiel 7

Badcöl	
Paraffinöl	20,00
PEG-40-hydriertes Rizinusöl	5,00
Kallikrein	3,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Sojaöl	ad 100,00

Beispiel 8

Lippenstift	
Ceresin	8,00
Bienenwachs	4,00
Carnaubawachs	2,00
Vaseline	40,00
Hydriertes Rizinusöl	4,00
Bromelain	0,50
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Paraffinöl	ad 100,00

24

Beispiel 9

Pflagemaske	
5 PEG-50 Lanolin	0,50
Glycerylstearat	2,00
Sonnenblumenkernöl	3,00
Bentonit	8,00
Kaolin	35,00
10 Zinkoxid	5,00
Elastase	1,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

15

Beispiel 10

20 Liposomenhaltiges Gel	
Lecithin	6,00
Pflanzliches Öl	12,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
25 Xanthan Gum	1,40
Butylenglycol	3,00
Clostripain	1,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

30

Beispiel 11

35 Duschpräparat mit Rückfetter	
Cocoamidodiacetat	10,00
Natriumlaurylsulfat	25,00
Kalium Cocyl Hydrolysiertes Kollagen	5,00
Macadamianußöl	5,00
40 Natriumchlorid	0,60
Trypsin	2,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

45

Beispiel 12

Seifenstück	
50 Na-Salz aus Talgfettsäuren	60,00
Na-Salz aus Kokosöl	28,00
Natriumchlorid	0,50
Subtilisin	10,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
55 Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 13

60 Syndetseife	
Natriumlaurylsulfat	30,00
Natriumsulfosuccinat	10,00
Kaliumcocoyl hydrolysiertes Kollagen	2,00
65 Dimethicon Copolyol	2,00
Paraffin	2,00
Maisstärke	10,00
Talcum	10,00

25

Glycerin	3,00
Pronase	5,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 14

Haarpflegemittel

TEA-Cocoyl hydrolysiertes Kollagen	30,00
Monothanolaminlaurylsulfat	25,00
Mandelöl	2,00
Natriumchlorid	1,00
Proteinase K	0,20
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 15

Pflgeschampoo

Dinatriumlaurylsulfosuccinat	6,00
Cocoamidopropylbetain	10,00
Glycoldistearat	5,00
Thermolysin	0,50
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 16

Haarkur

Cetylalkohol	5,00
Caprylic/Capric Triglyceride	3,00
Petrolatum	2,00
Wollwachsalkohol	0,50
Collagenase	1,50
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 17

Haarspülung

Cocoamidopropylbetain	5,00
Cetylalkohol	2,00
Propylenglycol	2,00
Citronensäure	0,30
Papain	1,00
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 18

Haarfestiger

Polyvinylpyrrolidon/Vinylacetat/Vinylpropionat-Copolymer	5,00
Ethanol	45,00
Pronase	0,5
Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
Wasser, VES	ad 100,00

26

Beispiel 19

Frisiercrème

5	Vaseline	4,00
	Cetearylalkohol	4,00
	PEG-40-hydriertes Rizinusöl	2,00
	Isopropylpalmitat	5,00
	Citronensäure	1,00
10	Ficin	1,00
	Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
	Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 20

Rasierschaum

	Stearinsäure	7,00
20	Natriumlaurylsulfat	3,00
	Stearylalkohol	1,00
	Glycerin	5,00
	Triethanolamin	3,60
	Papain	0,10
25	Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
	Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 21

Fußcrème

	Soluan 5	2,00
	Methylsalicylat	5,00
35	Caprylic/Capric Triglyceride	10,00
	Stearinsäure	5,00
	Cetylalkohol	1,00
	Glycerin	2,00
	Dimethicon	1,00
40	Carbopol 984	0,50
	Triethanolamin	1,50
	Chymotrypsin	2,50
	Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
	Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 22

Aerosolspray

50	Octyldodecanol	0,50
	Papain	0,1
	Parfum, Konservierungsstoffe	q. s.
	Ethanol	ad 100,00

Die durch Zusammenmischung der jeweiligen Bestandteile erhaltene flüssige Phase wird zusammen mit einem Propan-Butan-Gemisch (2 : 7) im Verhältnis 39 : 61 in Aerosolbehälter abgefüllt.

Beispiel 23

Pumpspray

65	PEG-40-Hydriertes Rizinusöl	2,00
	Glycerin	1,00
	Bromelain	0,1

Parfum, Konservierungsstoffe q. s.
Wasser, VES ad 100,00

Beispiel 24

Roll-on-Gel

1,3-Butylenglycol 2,00
PEG-40-Hydriertes Rizinusöl 2,00
Hydroxyethylcellulose 0,50
Subtilisin 0,25
Parfum, Konservierungsstoffe q. s.
Wasser, VES ad 100,00

Beispiel 25

Roll-on-Emulsion

Tricetearethphosphat 0,30
Octyldodecanol 2,00
C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat 2,00
C₁₀₋₃₀-Alkylacrylat 0,15
Clostripain 0,50
Parfum, Konservierungsstoffe q. s.
Wasser, VES ad 100,00

Beispiel 26

Wachsstift

Hydriertes Rizinusöl 5,00
Bienenwachs 6,00
Ceresin 30,00
C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat 17,00
Trypsin 2,50
Parfum, Konservierungsstoffe q. s.
Octyldodecanol ad 100,00

Beispiel 27

Herstellung von Kapseln

Kapseln, welche die nachstehend angegebenen Bestandteile enthalten, werden nach bekannten Arbeitsweisen hergestellt. Diese sind für die Behandlung der vorstehenden Zwecke in Dosierungsmengen von jeweils einer Kapsel einmal oder mehrmals täglich geeignet:

Pepsin 0,50 g oder
Chymotrypsin 0,50 g

Die Zahlenangaben in den nachstehenden Beispielen sind Gew.-Teile.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können besonders vorteilhaft in Mikroemulsionen verwendet werden. Kosmetische und dermatologische Zubereitungen gemäß der Erfindung können besonders vorteilhaft als

- unverdickte,
- klassisch, z. B. durch Zusatz von Polyoxameren, Pluronic, Carragenanen oder Pflanzengummen verdickte,
- durch Zusatz von A-B-A-Triblockcopolymeren (z. B. PEG-150-Distearat, Fa. Akzo Nobel) oder al-

pha,omega-bis-polyethoxylierte Silane oder Silikone) verdickte,
d) durch Zusatz von Sternpolymeren (z. B. PEG-300-Pentaerythrityl-tetrastearat oder hydrophob modifizierte Tetrakis-polyethoxylierte Silane und Silikone) verdickte,
e) durch Zusatz von A-B-A-B-Multiblock-Copolymeren, Starburst-Polymeren, Dendrimeren und anderen supramolekularen Vernetzern (z. B. Rheodol TWIS 399, Fa. KAO, oder PEG-120-Methylglucose-dioleat) verdickte Öl-in-Wasser- (O/W-), bikontinuierliche oder Wasser-in-Öl- (W/O-) Mikroemulsionen Verwendung finden.

15

Beispiel 28

20 1,3-Di-(2-ethylhexyl)-cyclohexan 35,00
Bromelain 2,50
Sorbitanmonolaurat 10,00
25 Wasser (+ Zitronensäure bis pH 5,5) 45,00

Beispiel 29

1,3-Di-(2-ethylhexyl)-cyclohexan 33,00
30 Papain 2,50
Sorbitanmonolaurat 10,00
Wasser (+ Zitronensäure bis pH 5,5) 45,00
PEG-150-Distearat 2,00

Beispiel 30

35 Steareth-15 4,80
Glycerin-monostearat 2,40
Trypsin 2,50
40 Cyclomethicon 3,30
Cetearylactanoat 1,70
Wasser 85,30

Beispiel 31

45 Steareth-15 4,80
Glycerin-monostearat 2,40
Subtilisin 2,50
Cyclomethicon 3,30
50 Cetearylactanoat 17,00
Wasser 83,30
PEG-150-Distearat 2,00

Patentansprüche

- Pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen.
- Verwendung einer Verbindung oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen als antiadhäsive Wirkstoffe gegenüber Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen.
- Verwendung einer Verbindung oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen als antiadhäsive Wirkstoffe gegenüber Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen als Bestandteil von Zubereitungen.
- Zubereitungen mit einem Gehalt von einer Verbin-

55

60

65

dung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Proteasen mit antiadhäsiver Wirkung gegenüber Mikroorganismen, Viren, Parasiten und Protozoen.

5. Zubereitungen und Verwendungen gemäß Anspruch 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß die Proteasen pflanzlichen Ursprungs oder tierischen oder bakteriellen Ursprungs sind oder aus Pilzen stammen.

6. Zubereitungen gemäß Anspruch 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um topische Zubereitungen handelt.

7. Verwendung der Wirkstoffe gemäß Anspruch 1-5 als Wirkstoffe in Desodorantien.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65